

DE QUELQUES SELS DE THORIUM;
DE LEUR ACTION EXPÉRIMENTALE
ET DE LEURS
LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Décembre 1939

PAR

PIERRE CASTEL

né à VIAS (Hérault), le 4 août 1898

Pharmacien Supérieur

Licencié ès-Sciences Physiques

Diplômé d'Etudes Supérieures de Sciences Physiques

Chef de Travaux et Chargé de Cours

à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. TURCHINI, professeur, <i>président</i>	}	<i>Assesseurs</i>
		FAUCON, prof ^r . Faculté de Pharmacie		
		LAMARQUE, professeur		
		GRANEL, professeur		

NARBONNE

IMPRIMERIE J. BOUSQUET - ÉDITEUR

3, Rue du Premier-Mai, 3

DE QUELQUES SELS DE THORIUM ;
DE LEUR ACTION EXPÉRIMENTALE
ET DE
LEURS LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DE QUELQUES SELS DE THORIUM;
DE LEUR ACTION EXPÉRIMENTALE
ET DE LEURS
LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 9 Décembre 1939

PAR

PIERRE CASTEL

né à VIAS (Hérault), le 4 août 1898

Pharmacien Supérieur

Licencié ès-Sciences Physiques

Diplômé d'Etudes Supérieures de Sciences Physiques

Chef de Travaux et Chargé de Cours

à la Faculté de Pharmacie de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. TURCHINI, professeur, *président*
FAUCON, prof^r. Faculté de Pharm^{ie}
LAMARQUE, professeur
GRANEL, professeur

Assesseurs

NARBONNE

IMPRIMERIE J. BOUSQUET - ÉDITEUR

3, Rue du Premier-Mai, 3

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	L. HEDON.
Chimie biologique m. dicale et Toxicologie...	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGES.
Thérapeutique et Matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie...	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL J.
Pathologie médic. et clin. propédeutique....	BOULET.
Clinique Médicale.....	GIRAUD.
Clinique chirurgicale.....	RIMBAUD.
Clinique obstétricale.....	MASSABUAU, <i>assesseur</i>
Clinique des maladies ment. et nerv.....	RICHE.
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.	P. DELMAS.
Clinique de dermatosyphiligraphie.....	EUZIERE, <i>doyen</i>
Clinique chirurg. infantile et orthopédie....	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires...	MARGAROT.
Clinique gynécologique.....	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique.....	JEANBRAU.
Clin. d'oto-rhino-laryng. et de chir.maxillo-fac.	LAPEYRE.
Radiologie.....	DEJEAN.
Anatomie (Ch. de c.).....	TERRACOL.
Histologie (Ch. de c.).....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale (Ch. de c.).....	LAUX.
	GRANEL.
	AIMES.

Honorariat

RODET, TÊDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés de Cours complémentaires

Histoire Naturelle médicale.....	MM. HARANT, agr.
Pathologie Médic. et clin. propédeutique médic.	N...
Clinique propédeutique médicale.....	P. RIMBAUD, agr.
Clinique des maladies contagieuses.....	JANBON, prof.
Clinique phthisiologique.....	VIDAL, prof.
Chirurgie expérimentale.....	GUIBAL, agr.
Pathologie externe.....	MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire.....	ROUX.
Accouchements.....	N...
Stomatologie.....	FERRIER, Dr.

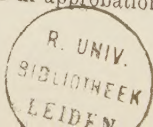
Agrégés en exercice

Médecine... {	MM. P. RIMBAUD, BOUCOMONT, BERT.	Chirurgie..... {	MM. ROUX. MOURGUE-MOLINES GUIBAL.
Microbiologie.	CARRÈRE.	Bactériologie..	CARRÈRE.
Urologie.....	TRUC.	Chimie.....	MONNIER.
		Accouchements	CADERAS de KERLEAU

Examineurs de la Thèse

MM. TURCHINI, *profess^r-président.*
FAUCON, *profess^r à la Faculté de Phar.*
MM. LAMARQUE, *professeur.*
GRANEL, *professeur.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA FEMME ET A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

MADAME

et

MONSIEUR J. VIALA-LONGEOT

Docteur en Pharmacie

Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de reconnaissance et
d'affectueux dévouement.

A MES SŒURS, A MA BELLE-SŒUR,

A MES BEAUX-FRÈRES

A MON JURY DE THÈSE

DE QUELQUES SELS DE THORIUM ; DE LEUR ACTION EXPÉRIMENTALE et de LEURS LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES

AVANT - PROPOS

Les composés du thorium ont aujourd'hui, en thérapeutique, des applications variées. Au moment où leur emploi s'est développé, notamment pour la radiographie du foie, de la rate et des artères, divers auteurs ont signalé que, même aux doses employées en clinique, ils peuvent présenter une certaine nocivité, en raison de leur toxicité à retardement, conséquence de la lenteur de leur élimination. D'autres ont démontré leur action cancérigène possible.

Ayant entrepris, depuis déjà longtemps, des recherches d'ordre chimique sur certains composés du thorium, nous avons tenu à exécuter, avec ces produits, quelques expériences d'ordre biologique.

Dans ce travail, après une revue rapide des principaux dérivés du thorium utilisés en thérapeutique, nous exposons les résultats de nos recherches sur l'action expérimentale et sur les localisations histologiques d'un sel soluble, le nitrate, et de sels insolubles, les phosphates neutre et monoacide de thorium.

Chemin faisant, nous montrons combien les phosphates de thorium sont incomplètement connus, et nous décrivons les méthodes de préparation qui nous ont permis d'obtenir

des composés purs et parfaitement définis, dont l'existence même était discutée.

Ces recherches ont été réalisées au Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine, la partie purement chimique ayant été, au préalable, exécutée au Laboratoire de Pharmacie Chimique de la Faculté de Pharmacie.

La détermination des localisations du thorium a été faite par la méthode toute nouvelle de l'*Historadiographie*, grâce aux montages de M. le Professeur LAMARQUE dont les travaux, avec ceux de M. le Professeur TURCHINI, ont déjà permis d'établir tant de faits historadiographiques nouveaux.

A M. le Professeur TURCHINI qui a bien voulu s'intéresser spécialement à nos recherches, nous exprimons notre profonde gratitude.

M. le Professeur FAUCON, dont nous sommes le collaborateur à la Faculté de Pharmacie, a mis à notre disposition les ressources de son laboratoire. Nous sommes heureux de lui adresser l'hommage de notre respectueux dévouement.

Nous exprimons aussi notre vive reconnaissance à M. le Professeur LAMARQUE qui, après avoir associé notre nom au sien dans diverses publications, nous fait aujourd'hui l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

En acceptant de sanctionner ce travail, M. le Professeur GRANEL nous donne une nouvelle preuve du bienveillant intérêt qu'il nous a toujours témoigné. Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

Nous prions Monsieur le Professeur P. LEBEAU, membre de l'Institut, professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, d'agréer nos sentiments reconnaissants, pour l'honneur qu'il nous a fait en communiquant à l'Académie des Sciences, les résultats de nos recherches sur l'orthophosphate trithorique.

CHAPITRE PREMIER

Revue des composés du thorium utilisés en thérapeutique

Le thorium est un métal assez répandu dans la nature, mais toujours à de faibles concentrations. Son oxyde, la thoria, est tellement stable que jamais le thorium libre ne se trouve à l'état natif. Il est, en outre, généralement associé aux terres rares ou à l'uranium.

BERZELIUS, étudiant, en 1815, quelques minéraux de Finbo près Falun (Suède) — en particulier l'orthite et l'ytrocérite, composés phosphatés du cérium contenant de la thoria — réussit à isoler un corps qu'il désigna sous le nom de *thoria*. Cette étude fut faite en partie au laboratoire de GAHN, à Falun, avec le concours de WALLMANN et d'EGGERTZ, et ces chercheurs nommèrent alors *thoria* la terre qu'ils croyaient pure, en l'honneur de Thor, dieu de la mythologie scandinave.

En 1824, BERZELIUS trouva que le composé en question était surtout du phosphate d'yttrium.

En 1826, il relate lui-même qu'il découvrit dans un minerai apporté par ESMARCK de l'île Lovo, près Brévik (Norvège), un nouvel élément auquel il appliqua l'ancien nom de *thoria*. Plus sûr de ses méthodes qu'en 1815, il trouva dans ce minerai, qui n'était autre que la thorite, 57 % de thoria combinée à divers oxydes et aux terres rares. BERZELIUS dressa, dès cette époque, un tableau comparatif des propriétés de la thoria et de la zircone, et signala l'insolubilité remarquable de l'oxalate de thorium, destiné à jouer ultérieurement un rôle pratique important dans les

recherches relatives au nouvel élément et à ses composés dont l'histoire scientifique était désormais ouverte.

Cependant, ce n'est que bien plus tard que l'on songea à utiliser le thorium en médecine. Il semble, en effet, que ses composés aient été introduits en thérapeutique par TRACY en 1904. La même année, GORDON SHARP utilisait l'émanation du nitrate de thorium dans le traitement des affections des voies respiratoires supérieures.

Aujourd'hui, d'assez nombreux dérivés de ce métal trouvent des applications en thérapeutique : radiographie, dermatologie, traitement du rhumatisme, traitement des maladies microbiennes, etc.

Nous allons faire une revue rapide de ceux qui sont le plus souvent employés.

Origines

On extrait aujourd'hui le thorium et ses composés de la monazite du Brésil et de la thorianite de Ceylan.

La monazite est un dépôt qu'on rencontre sur une partie des côtes brésiliennes et des Carolines. Ce dépôt est dû à la désagrégation de certaines roches primitives sous l'action des vagues. La monazite est un mélange complexe de phosphates de terres rares (cérium, lanthane, néodyme, praséodyme, yttrium, erbium) et d'oxyde de thorium en proportion plus ou moins grande allant de 0,10 à 12 % d'oxyde.

La thorianite, oxyde de thorium et d'uranium, titre de 60 à 65 % d'oxyde de thorium et 4 à 10 % d'oxyde d'uranium.

Oxyde de Thorium



Le thorium donne avec l'oxygène un oxyde, 0^2 Th , auquel correspondent des sels tels que : le chlorure $\text{Cl}^4 \text{ Th}$, le sulfate $(\text{SO}^4)^2 \text{ Th}$, etc. Cet oxyde, appelé thorine, a reçu, ainsi que les sels qui en dérivent, des applications en thérapeutique. On sait également qu'il est à la base de l'industrie des manchons à incandescence.

Extraction. — La thorianite étant un minerai très rare, c'est surtout des sables monazités que l'on extrait la thorine.

Le minerai, finement broyé, est attaqué avec son poids d'acide sulfurique concentré. On chauffe vers 250° pendant 20 ou 30 heures, puis on laisse refroidir. La masse solide ainsi obtenue est jetée par fractions dans de l'eau glacée ; le sulfate de thorium se dissout, la gangue et les sulfates insolubles précipitent.

Les eaux sulfuriques, filtrées, sont additionnées d'un excès d'une solution chaude et saturée d'acide oxalique ; les oxalates des terres rares et celui de thorium sont précipités ; ceux des métaux communs restent en solution. Les oxalates sont lavés, puis mis à macérer avec une solution saturée d'oxalate d'ammoniaque qui dissout l'oxalate de thorium et laisse les oxalates de terres rares à l'état insoluble. L'oxalate de thorium est précipité de sa solution par l'acide azotique, puis purifié par une nouvelle dissolution dans l'oxalate d'ammonium. Par calcination de l'oxalate, on obtient la thorine, qui est blanche quand elle est pure. Souvent, elle est colorée en jaune citron et même en brun, par suite de la présence d'une petite quantité de terres rares.

La thorine est insoluble dans l'eau. Dans certaines conditions elle peut se présenter sous forme d'une suspension

aqueuse plus ou moins colloïdale. Traitée par les acides concentrés à chaud, elle donne les sels correspondants.

Usages thérapeutiques — DUNCAN BULCLEY a préconisé l'emploi d'une pâte à base d'oxyde de thorium, de sulfate de plomb, d'acide sulfurique et d'acide chlorhydrique, en applications externes, contre l'épithélioma et le lupus. Mais c'est surtout pour l'examen radiographique du foie et de la rate que la thorine est employée. On a beaucoup utilisé, à cet effet, sous les noms de « Diagnothorine » et de « Thorotrast », des suspensions aqueuses colloïdales titrant 25 pour cent d'oxyde de thorium.

Sulfate de Thorium



Le sulfate de thorium anhydre s'obtient, soit en dissolvant la thorine pure dans l'acide sulfurique concentré, à chaud, et en chassant l'excès d'acide, soit en desséchant, au-dessous de 400°, des cristaux de sulfate hydraté.

C'est un sel blanc, soluble dans l'eau glacée. Sa solution aqueuse laisse déposer plusieurs hydrates dont les principaux sont à 4 et à 8 molécules d'eau.

Azotate de Thorium



On obtient l'azotate de thorium par action de l'acide azotique sur l'oxyde de thorium hydraté. Suivant les conditions de la cristallisation, on obtient deux hydrates différents.

Ces azotates hydratés sont des sels incolores, solubles dans l'eau et dans l'alcool.

L'azotate de thorium est utilisé pour la préparation des sels organiques de thorium qui, peu solubles dans l'eau à froid, sont obtenus par double décomposition entre deux solutions, l'une d'azotate de thorium et l'autre du sel organique choisi. Parmi ces composés on peut citer le formiate, l'acétate, le tartrate, le benzoate, qui sont susceptibles d'emplois thérapeutiques.

Usages

Le sels de thorium possèdent des propriétés antibactériennes marquées sur les microbes pathogènes pouvant se rencontrer dans l'intestin, tels que le vibrion cholérique, les bacilles de la dysenterie et de la typhoïde.

Le sulfate a été préconisé en cachets, à la dose de 6 grammes par jour, contre la dysenterie amibienne ; dans le traitement de la typhoïde, de l'entérite et des diarrhées il donne aussi de bons résultats.

Dérivés radioactifs

Le thorium est un métal lourd, de poids atomique égal à 232,4. Très faiblement radioactif, il a une durée de vie moyenne égale à 30 milliards d'années.

Le tableau suivant résume les caractéristiques essentielles des divers corps provenant de la désintégration du thorium.

TABLEAU

Vitesse de la transformation radioactive

(T = période, temps durant lequel la quantité de radioélément diminue de moitié)

Symbole	Elément Radioactif	Poids atomique	Durée moyenne de vie	Période T	Rayonnement
Th	Thorium	232,4	3×10^{10} ans	$1,31 \times 10^{10}$ ans	α
M.ThI	Mésothorium I.	228	9,67 ans	6,7 ans	β
M.ThII	Mésothorium II.	228	8,9 heures	6,2 heures	β et γ
Ra.Th	Radiothorium	228	1063 jours	737 jours	α
TbX	THORIUM X	224	5,35 jours	3,7 jours	α
Tn	Emanation ou Thoron	220	78 secondes	55 secondes	α
Th.A	Thorium A	216	0,20 seconde	0,14 seconde	α
Th.B	Thorium B	212	15,4 heures	10,6 heures	β et γ
Th.C	Thorium C	212	87 minutes	60 minutes	α et β
Th.C'	Thorium C'	212	?	?	α
Th.C''	Thorium C''	208	4,5 minutes	3,1 minutes	β et γ
Th D (Pb.208)	Thorium D	208			

On voit, d'après ce tableau, que le thorium constitue une famille analogue à celle de l'uranium. Cependant les substances qui en dérivent ont une existence beaucoup plus courte que celle des éléments provenant de l'uranium.

La désintégration conduit d'abord au *mésothorium* I et II, lequel engendre le *radiothorium* Le *thorium* X à son tour en dérive. Occupant, dans l'échelle du thorium, la place du radium dans l'échelle de l'uranium, le thorium X, est comme le radium, producteur d'une émanation gazeuse, mais si fugitive qu'elle se détruit en 78 secondes, en fournissant

un dépôt actif dont les termes successifs sont les thoriums A, B, C, etc. Les rayons du thorium C sont parmi les plus pénétrants que l'on connaisse.

Mésothorium

Le mésothorium, découvert par HAHN en 1907, est un isotope du radium ; il a donc des propriétés chimiques identiques à celles de cet élément.

Après attaque des sables monazités par l'acide sulfurique, on obtient une solution de sulfate de thorium, qui sert à la préparation de la thorine, et une gangue contenant le mésothorium à l'état de sulfate. Le traitement de ces sulfates résiduels est analogue à celui des sulfates radifères. On les lave d'abord à l'acide fluorhydrique pour éliminer la silice ; on les transforme en carbonates, puis en bromures que l'on soumet à une série de cristallisations fractionnées.

Le mésothorium se détruit 250 fois plus vite environ que le radium, mais il émet, à poids égal et dans le même temps, environ 4 fois plus de rayons γ que ce dernier ; il contient toujours une petite quantité de son isotope : le radium.

Le prix du mésothorium est très élevé et voisin de celui du radium. Il faut tenir compte, en effet, dans le prix de revient, de la durée de vie de cet élément, dont l'activité va assez rapidement en décroissant avec le temps.

Le mésothorium a les mêmes applications que le radium. On l'emploie, soit enfermé dans des tubes munis d'une garniture d'aluminium, soit en solution aqueuse, par voie digestive, hypodermique ou intra-veineuse (1/4 de microgramme à 2 microgrammes par cm³).

Il est utilisé dans le traitement du cancer de la vessie,

dans le traitement des surdités. Certains auteurs pensent qu'il est susceptible d'exercer une influence heureuse sur l'état général dans les cas de leucémie et de rhumatismes.

Radiothorium et Thorium X

Le radiothorium est principalement isolé en vue de l'extraction du thorium X.

Le thorium X a été isolé par Sir ERNESTH RUTHERFORD et SODDY, en 1902, en partant du nitrate de thorium. En France, les premières recherches relatives aux applications thérapeutiques du thorium X sont dues principalement à G. PETIT et L. MARCHAND (1918). DADAY, BESSIÈRE, JALOUS-TRE introduisirent ensuite le thorium X dans le traitement des psychoses (1921), alors que, à peu près en même temps, ANDRÉ LERI, THOMAS et AUBERTIN en faisaient les premières applications au traitement du rhumatisme chronique.

Depuis lors, les applications thérapeutiques du thorium X n'ont fait que s'étendre, tant en France qu'à l'étranger, en donnant des résultats plus ou moins encourageants. Il convient en particulier de signaler l'emploi qu'en ont fait récemment des cliniciens, comme P. E. WEIL, par exemple, pour le traitement de l'érythémie.

Aujourd'hui, pour obtenir le radiothorium, on part, soit du mésothorium déjà extrait depuis plusieurs années, soit des sulfates résiduels provenant du traitement de la monazite, abandonnés à eux-mêmes pendant un temps très long. Après attaque de la matière première par les acides, et purification convenable de la solution obtenue, on traite finalement par l'ammoniaque, qui précipite les oxydes contenant le radiothorium.

Le thorium X n'a qu'une durée de quelques jours ; il peut

être extrait chaque semaine des oxydes précédents, simplement par contact de un ou deux jours avec une solution aqueuse très diluée, de chlorure de sodium exempt de gaz carbonique.

Thoron

L'émanation du thorium, ou thoron, est un gaz condensable entre 120° et 150°, dont les propriétés rappellent celles du radon. Il émet des rayons α et se désintègre très rapidement, en donnant un dépôt actif de thorium A, B, C. Le moyen le plus pratique de le préparer consiste à faire barboter un courant d'air ou d'oxygène dans une solution aqueuse contenant une quantité connue d'un sel de thorium ou de radiothorium.

Usages

Le thorium X possède la propriété de neutraliser la toxicité de certains poisons (alcaloïdes, toxines). AVERSENC, JALOUS-TRÉ et MAURIN, qui ont étudié cette propriété, font remarquer qu'il s'agit là d'une action de phylaxie non spécifique.

Le thorium X sous forme de bromure en solution isotonique, s'emploie en injections hypodermiques, intra-musculaires et plus exceptionnellement intra-veineuses. On peut aussi l'utiliser par la voie digestive.

Les doses thérapeutiques doivent se grouper en faibles ou stimulantes, de 10 à 300 microgrammes, et fortes ou anémiantes de 400 à 1000 microgrammes.

Le thorium X s'est montré efficace comme analgésique dans le traitement des manifestations goutteuses, des rhu-

matismes aigus et chroniques, du rhumatisme blennorrhagique, en un mot dans la plupart des arthropathies primitives et secondaires. On l'a aussi utilisé avec succès dans les anémies, les leucémies, les infections et, en dermatologie, dans les affections plus ou moins rebelles (prurits invétérés, lichens, eczémas, psoriasis, lupus érythémateux). Rappelons aussi l'usage qu'en font certains cliniciens dans le traitement de l'érythémie. D'après ces cliniciens, le thorium X doit être préféré à la phénylhydrazine dans le traitement de cette maladie. Ils considèrent que le thorium X est, avec la téléroengenthérapie, la meilleure arme thérapeutique contre la maladie de Vaquez. D'autre part, le thorium X, a, sur la téléradiologie l'avantage d'être plus actif et moins dangereux ; il a, en outre, sur cette dernière, l'avantage de ne pas nécessiter d'installations spéciales et de pouvoir être pratiqué dans n'importe quelle ville : il suffit de s'entendre avec un laboratoire pour se faire délivrer un jour déterminé de la semaine, le produit et la dose qu'on désire injecter.

L'émanation du thorium est employée en inhalations, en injections hypodermiques d'oxygène radioactivé, dans des conditions analogues à celles dans lesquelles on emploie l'émanation du radium.



CHAPITRE II

Technique suivie pour l'étude des localisations histologiques du nitrate et des phosphates de thorium

La pharmacodynamie a pour objet l'étude des réactions manifestées par les êtres vivants aux agents chimiques et pharmaceutiques.

Savoir ce qu'est devenu le médicament administré, dans quelles cellules, dans quelles formations particulières d'un organe il s'est électivement fixé, paraît être une introduction utile à l'étude plus complète des réactions totales de l'organisme vis à vis de ce médicament ou de ce toxique.

Du point de vue thérapeutique et toxicologique, la question de l'accumulation biologique d'un corps défini revêt une grande importance. L'organisme est souvent capable d'accumuler certains produits d'origine exogène sans que des phénomènes toxiques apparents soient constatés ; il est susceptible de bloquer dans l'intimité de certaines cellules différenciées les substances minérales et organiques introduites dans l'économie. Ces éléments peuvent être retirés du sang et des liquides de l'organisme, indépendamment des émonctoires, par des cellules dont le rôle paraît être de localiser, de stocker les substances toxiques ou non, d'origine exogène ; au premier rang doivent être placées, à cet égard, les cellules du système réticulo-endothélial. Un de nos buts a été précisément de vérifier les possibilités d'accumulation du système réticulo-endothélial vis à vis de certains composés du thorium, l'un soluble, le nitrate,

les autres insolubles, les phosphates, ces derniers n'ayant jamais été expérimentés au point de vue biologique.

De même, il est utile d'avoir des données exactes sur la durée du séjour des éléments étrangers dans les divers organes. On peut ainsi mieux comprendre certaines réactions toxiques tardives. En ce qui concerne notamment le thorium, divers auteurs ont mis en garde les cliniciens, d'une part, contre la toxicité à retardement des composés de ce métal en raison de la lenteur de leur élimination, et d'autre part, contre leur action cancérigène possible.

Il nous a donc paru utile de suivre le sort du thorium après son introduction dans l'organisme. Parmi les méthodes qui se présentent à l'esprit, le dosage chimique du thorium dans un organe après destruction de la matière organique a été écarté, car l'analyse chimique globale des organes n'apporte que des renseignements incomplets pour la connaissance des localisation précises des substances d'origine exogène, et pour la détermination des mécanismes biochimiques qui se déroulent dans les tissus vivants. Ces résultats représentent un total, et, malgré les apparences, ils sont peu analytiques.

Nous avons mis à profit la technique de l'historadiographie, dont il convient ici de donner le principe, et qui permet de préciser les localisations histologiques, et même cytologiques, d'un élément de poids atomique élevé comme le thorium.

L'Historadiographie

Il y a peu de temps, M. le professeur LAMARQUE a présenté une méthode nouvelle d'étude des tissus et des cellules, à laquelle il a donné le nom d'*historadiographie*.

La radiographie de la cellule ne diffère pas, dans ses principes généraux, de la radiographie clinique ; il s'agit d'une modification de la technique générale ayant nécessité un appareillage nouveau et un matériel photographique spécial.

L'utilisation des rayons X mous de longueur d'onde $\lambda = 2,5 \text{ \AA}$ a permis de radiographier des coupes histologiques. La radiographie des tissus relativement légers, comme les constituants de la cellule vivante, ne peut se faire à l'aide des rayons utilisés couramment en médecine. Une préparation radiographiée avec un tel rayonnement se montre complètement transparente.

Or, l'absorption des rayons X est régie par des lois assez simples que l'on peut résumer par une relation de la forme :

$$I = I_0 e^{-\mu x}.$$

où I est l'intensité du faisceau après avoir traversé l'épaisseur x du corps étudié, I_0 l'intensité à la surface, e la base des logarithmes népériens, et μ le coefficient d'absorption.

Cette relation peut s'écrire :

$$\frac{I}{I_0} = e^{-\mu x}.$$

Elle montre que pour une valeur très faible de l'épaisseur x , ce qui est le cas des coupes que l'on veut radiographier, il faudra avoir μ très grand si l'on veut que le rapport $\frac{I}{I_0}$ ait une valeur sensiblement différente de l'unité.

Or, μ est la somme de deux grandeurs, σ et τ , dont l'une est le coefficient d'absorption par diffusion et l'autre le coefficient d'absorption par fluorescence, et l'on peut écrire :

$$\mu = \sigma + \tau.$$

D'autre part, dans certaines limites, σ est pratiquement constant ; il n'en est pas de même de τ dont la valeur obéit à la relation

$$\tau = C N^4 \lambda^3,$$

où C est une constante, où N est le nombre atomique, c'est à dire environ la moitié du poids atomique, λ la longueur d'onde du faisceau considéré.

Il y aura donc intérêt, pour augmenter l'absorption, à utiliser des longueurs d'onde élevées, et l'expérience a montré qu'elles devaient être de l'ordre $1,2 \text{ \AA}$.

En outre, il existe dans les tissus des corps de poids atomiques voisins, et il faut que ces corps aient des différences d'absorption suffisantes pour entraîner des contrastes sur la plaque photographique. Ce résultat est obtenu en augmentant la longueur d'onde.

Soient, en effet, deux corps de densités très voisines, c'est à dire de nombres atomiques N_1 et N_2 très voisins, nous aurons des valeurs différentes de τ pour chacun d'eux.

$$\tau^1 = C N_1^4 \lambda^3 \text{ et } \tau^2 = C N_2^4 \lambda^3.$$

La différence $\tau_1 - \tau_2$ sera d'autant plus élevée que λ sera plus grand. D'où la nécessité d'utiliser des longueurs d'onde suffisamment grandes, et c'est ainsi que, par tâtonnements, on est arrivé à utiliser des longueurs d'ondes supérieures ou égales à $2,5 \text{ \AA}$, c'est à dire émises sous une différence de potentiel inférieure à 3 kv .

Mais de telles radiations sont très peu pénétrantes ; elles sont arrêtées rapidement, même par une mince couche d'air, et cette absorption par l'air, bien que n'étant pas une cause d'impossibilité technique, oblige à opérer dans un vide très poussé.

Enfin, il a fallu résoudre d'autres difficultés, et notamment le problème photographique.

Les émulsions utilisées sont celles que LIPPMANN a préconisées à propos de la photographie des couleurs, car les plaques à gros grains sont inutilisables pour l'observation microscopique. Les plaques de LIPPMANN au contraire, peuvent supporter des grossissements de $500 D$, sans que le

grain soit trop gênant ; à 300 D, le grain est encore pratiquement invisible.

A l'heure actuelle, des émulsions plus perfectionnées ont été réalisées sur la demande de M. le professeur LAMARQUE par la Maison Gevaert. Ces émulsions, contrairement aux plaques et films photographiques de type courant, ont une sensibilité plus grande pour les rayons X que pour les radiations du spectre visible.

Le développement de ces films se fait à l'aide d'un révélateur courant métol-hydroquinone.

Un autre avantage de ces films est que le développement peut être prolongé sans qu'un voile se produise ; ce qui, tout en guidant le développement, permet d'accentuer le plus possible la gradation.

Enfin, par suite de la faible épaisseur de la couche sensible, le lavage et le séchage sont très rapides.

Indépendamment du problème radiologique pur et du problème photographique, il y avait à résoudre le problème de l'interprétation des images. L'interprétation d'une historadiographie exige en effet, une grande habitude de la technique, car les images historadiographiques sont très différentes de celles données par les méthodes courantes utilisées en histologie.

C'est à M. le professeur TURCHINI que l'on doit l'interprétation histologique de la majeure partie des historadiographies pratiquées jusqu'à maintenant. Nous lui témoignons notre vive reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous donner à ce sujet.

Au point de vue de la technique suivie, nous nous sommes adressé à des coupes de tissus très minces analogues

à celles que l'on utilise couramment en histologie. Les montages à la paraffine peuvent être utilisés, mais il faut déparaffiner le fragment de ruban que l'on a choisi et, au cours du traitement, la coupe est souvent abîmée, la manipulation est extrêmement délicate, de sorte que nous avons été amené à préférer les coupes à la congélation ; un simple rinçage à l'eau distillée suffit, tandis que les passages successifs dans du xylol, de l'alcool et de l'eau, nécessaires pour enlever la paraffine et mettre la préparation en milieu aqueux, sont autant de causes de détérioration.

La coupe lavée est déposée sur une lame et, aussitôt apportée dans la chambre noire, elle est appliquée sur la couche sensible du film radiographique où elle adhère.

La radiographie est ainsi prise directement de telle sorte que la déformation est réduite au minimum ainsi que les phénomènes de pénombre : on peut de ce fait travailler avec un foyer assez large, compatible avec les grosses intensités que l'on demande au tube de supporter.



CHAPITRE III

Action expérimentale et localisations du thorium dans les organes et tissus sains des animaux après injections de nitrate de thorium à faibles doses

Les sels solubles de thorium jouissent de propriétés antibactériennes marquées, sur les microbes pathogènes pouvant se rencontrer dans l'intestin, tels que le vibrion cholérique, les bacilles de la dysenterie et de la typhoïde. Le sulfate a été préconisé en cachets contre la dysenterie amibienne ; dans le traitement de la typhoïde, de l'entérite et des diarrhées il donne aussi de bons résultats.

Ils ne seraient pas toxiques ; toutefois d'après des recherches faites sur les animaux, l'administration répétée de solutions de sels de thorium provoquerait des lésions de certains organes. Or, des cliniciens, FROUIN notamment, les ont employés à des doses assez élevées, de 4 à 6 grammes par jour ; cet auteur rapporte, par exemple, qu'il a obtenu de bons résultats dans un cas de dysenterie amibienne après le traitement suivant : « La malade est mise au régime lacto-végétarien ; elle absorbe 4 à 6 gr. de sulfate de thorium en cachets, au moment des repas, pendant 5 jours, puis pendant les 4 jours suivants, elle ingère 4 gr. de sulfate de thorium en cachets et on lui donne un lavement de 200 gr. renfermant 4 gr. de sulfate de thorium ». De sorte qu'en 8 jours la malade a pris un total de 62 gr. de sulfate de thorium dont 46 gr. en cachets et 16 en lavements.

Etant donné l'emploi assez large que l'on peut être ainsi

amené à faire des sels de thorium, nous avons pensé qu'il était utile d'étudier leur action expérimentale sur l'animal.

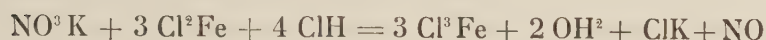
Purification et analyse du nitrate de thorium

Le nitrate de thorium est livré aujourd'hui facilement par le commerce. C'est parmi les composés du thorium, celui que l'industrie prépare en quantités les plus grandes. Afin d'utiliser un produit d'une grande pureté, nous avons soumis les échantillons commerciaux à des cristallisations successives. Les cristaux déposés après concentration convenable des eaux mères, et après évaporation à froid sur l'acide sulfurique, sont ensuite analysés.

Dosage du thorium. — Nous avons mis à profit la remarquable insolubilité de l'oxalate de thorium dans l'eau et dans les acides dilués, qui permet de précipiter quantitativement cet élément, même en présence d'acide libre. Nous avons opéré à l'ébullition, en présence d'une petite quantité d'acide nitrique. En laissant reposer pendant deux heures, le précipité est facile à filtrer. Après lavage, il est desséché et enfin calciné dans un creuset de platine taré. Le résultat est exprimé en thorine anhydre. Cette opération permet en même temps de s'assurer de la pureté du sel de thorium par la parfaite blancheur de l'oxyde calciné. On sait que les moindres traces de fer ou de terres rares lui donnent une teinte variant du jaune clair au brun.

Dosage de l'acide nitrique. — On mesure le volume de bioxyde d'azote NO libéré par un poids donné de nitrate décomposé (procédé Schloesing). Les résultats sont comparés à ceux que l'on obtient avec une solution titrée de nitrate de potassium. On atténue ainsi les erreurs expérimentales dues, en particulier, à la lecture des volumes sous des pressions différentes.

On place un mélange de chlorure ferreux et d'acide chlorhydrique dans un ballon dont le bouchon laisse passer un tube à dégagement arrivant sur la cuve à mercure et communiquant avec une éprouvette graduée. Le mélange est porté à l'ébullition pour chasser complètement l'air. On verse ensuite un volume connu d'une solution titrée de nitrate de potassium et l'on recueille le gaz dégagé dans une éprouvette graduée. La réaction est :



L'opération est ensuite répétée en introduisant dans l'appareil dont on a expulsé l'air, $n \text{ cm}^3$ de la dissolution de p grammes de nitrate de thorium dans un volume déterminé d'eau distillée.

Le rapport des deux volumes gazeux obtenus est le même que le rapport des poids des nitrates traités, surtout si l'on opère de façon à avoir des volumes à peu près semblables.

L'application de cette technique nous a montré que le nitrate de thorium obtenu après cristallisations successives est l'hydrate : $(\text{NO}^3)^4 \text{Th}, 5 \text{OH}^2$.

En effet, la moyenne des résultats de plusieurs analyses nous a donné les chiffres figurant dans le tableau suivant :

	Calculé pour $(\text{NO}^3)^4 \text{Th}, 5 \text{OH}^2$	Trouvé
$\text{NO}^3 \%$	37,88	38,02
$\text{O}^2 \text{Th} \%$	46,37	46,20
$\text{OH}^2 \%$	15,75	15,88

Préparation des animaux d'expériences

Prélèvement et fixation des pièces

Les animaux d'expériences ont été des Cobayes. Ces animaux ont été placés dans les conditions eutrophiques les plus favorables et ont reçu un régime normal exempt de toute carence. Nous leur avons administré pendant des périodes allant de un mois à 3 mois, une injection quotidienne sous cutanée de 1 cm^3 d'une solution de nitrate de thorium telle que 1 cm^3 renferme $0^{\text{mg}}1$ de métal.

Nous n'avons observé aucune réaction locale. Les injections sont bien tolérées. Les animaux continuent à s'alimenter normalement. On note une augmentation de poids constante. C'est ainsi, par exemple, qu'un animal adulte de 670 grammes, ayant reçu pendant 50 jours de suite une injection quotidienne de 1 cm^3 de la solution de nitrate de thorium à $0^{\text{mg}}1$ de métal par cm^3 , a subi une augmentation de poids de 25 grammes.

Dès que les animaux étaient sacrifiés, les divers organes étaient rapidement prélevés et fixés dans divers mélanges fixateurs : liquide de Bouin, liquide de Regaud, et fixateur indifférent, alcool, pour la recherche ultérieure, particulièrement dans le foie, du glycogène et des graisses.

Les coupes ont été faites, suivant l'ordre de recherches, soit à la congélation, soit après inclusion à la paraffine. Les coupes à la congélation, nécessaires à la recherche des graisses ou du glycogène, ont été aussi préférées pour la pratique de l'historadiographie.

Résultats

EXAMEN DES ORGANES

Compte tenu des lésions dues à la sacrification qui fut obtenue par chloroformisation, les organes ont conservé un aspect presque normal.

Foie. — Aux doses employées, nous n'avons pas observé dans le foie les lésions profondes qu'ADAMI a décrites et, en particulier, la dégénérescence graisseuse de cet organe.

Nous avons cependant, indépendamment d'examen histologiques approfondis, pratiqué la recherche des graisses par le soudan III, et la recherche du glycogène par l'iode-ioduré. Dans quelques éléments seulement, la graisse pouvait paraître plus abondante sans qu'il soit possible toutefois de parler de dégénérescence graisseuse de cet organe.

Par contre, même avec le sel soluble de thorium employé, nous avons observé, comme nous aurons l'occasion d'y revenir par ailleurs, les cellules de KUPFFER bourrées de granulations.

Rein. — Au niveau du rein, on aurait pu s'attendre à des lésions de néphrite toxique, observées d'ailleurs par ADAMI et marquées par des lésions épithéliales atteignant leur maximum d'intensité au niveau des tubes contournés.

Là encore, aux doses employées, nous n'avons pas observé de lésions histologiques appréciables. Seules quelques hémorragies dans les zones corticale et médullaire pouvaient être observées, mais, ainsi que LUMIÈRE et NOEL (1924) l'ont établi, ces lésions sont purement en rapport avec le mode de sacrification de l'animal, en l'espèce la chloroformisation.

Autres organes. — Les mêmes lésions pouvaient s'observer d'ailleurs, et pour la même raison, au niveau des autres organes que nous avons examinés, et, en particulier au niveau du poumon.

LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES

De très nombreux auteurs ont attribué au système réticulo-endothélial une place très importante en physiologie normale et pathologique, ainsi d'ailleurs qu'en immunologie. Aussi, avons-nous pensé qu'il pouvait être intéressant de faire quelques essais expérimentaux afin de nous rendre compte du rôle que peut jouer ce système dans la localisation des médicaments ou des toxiques et spécialement du thorium. Nous avons ensuite examiné divers organes éliminateurs, comme le rein, où il était logique de supposer une élimination du thorium.

Le système réticulo-endothélial est composé d'éléments de morphologie différente, mais d'origine et de propriétés étroitement apparentées. Ces éléments sont d'origine mésenchymateuse ; ils assurent les fonctions de la phagocytose, et conditionnent l'apparition et le maintien de l'immunité dans l'économie.

Rappelons sommairement de quels éléments se compose ce système :

- 1° la rate, et plus particulièrement l'endothélium spécialisé réticulogène de sa pulpe et de ses sinus sanguins ;
- 2° les cellules étoilées de KUPFFER des capillaires du foie ;
- 3° l'endothélium réticulaire des ganglions lymphatiques ;
- 4° l'endothélium réticulaire des capillaires de la moelle osseuse.

Ce sont là les éléments fondamentaux du système initialement conçu par ASCHOFF, mais beaucoup d'auteurs se montrent moins restrictifs et considèrent que les histiocytes du tissu conjonctif, dérivés des fibrocytes, et les fibrocytes eux-mêmes, ainsi que les monocytes, ou histiocytes du sang, et les endothéliums, non seulement des sinusoides, mais encore des vaisseaux sanguins et lymphatiques, font partie intégrante du système (MOLLENDORFF).

Vaisseaux sanguins. — Dans les expériences de blocage à l'encre de Chine l'endothélium des capillaires fixe les granulations noires, et certains auteurs ont montré qu'il se produisait des réactions de la paroi dans les vaisseaux périphériques. Les parois des vaisseaux de la rate et du foie sont d'ailleurs, à l'état normal, identiques à ce que deviennent celles des vaisseaux périphériques au cours de leur dilatation ; elles ont des propriétés phagocytaires très prononcées. La présence de granulations a toujours été constatée par nous au niveau des parois des vaisseaux de la rate et du foie. En effet, dans le foie ce sont les cellules de KUPFFER, qui fixent le thorium, et dans la rate ce sont surtout les éléments endothéliaux des sinus.

Rate. — La rate constituant chez l'Homme l'élément principal du système réticulo-endothérial, il est évident que les propriétés physiologiques de cet organe sont fort importantes et résument en quelque sorte celles du système tout entier. Elle est douée en particulier d'un pouvoir phagocytaire considérable ; elle constitue un organe érythrolytique : les globules rouges vieilliss, des globules blancs et des plaquettes sanguines sont phagocytés dans les cellules réticulaires des cordons spléniques, de sorte que la rate doit être considérée comme le dépôt principal du fer provenant de la destruction des globules rouges. Mais la présence de ce fer ne peut gêner la détection historadiographique du thorium, et ceci en raison du faible poids atomique du fer.

Les corpuscules de Malpighi, ainsi que les cavités des sinus ne renferment pas de thorium alors que les histodiagrammes en révèlent, sous forme de grains, au niveau des éléments endothéliaux des sinus de la pulpe rouge, et surtout dans les grandes cellules réticulaires des cordons de Billroth ; le métal communique, en outre, à cette pulpe, une opacité diffuse.

Ceci est en accord avec les expériences classiques de blocage à l'encre de Chine au cours desquelles les auteurs ont généralement observé que la fixation des granulations noires avait surtout lieu dans les cellules du réticulum et principalement au niveau des cordons de Billroth, épargnant complètement les sinus veineux et les follicules.

Foie. — Dans le lobule hépatique, les veines-portes se divisent en d'innombrables capillaires qui se dirigent tous vers le centre du lobule où ils se déversent dans la veine centro-lobulaire. On nomme ces capillaires capillaires radiés. Ils s'anastomosent souvent entre eux ; leur endothélium est d'une minceur extrême. Dans la paroi de ces capillaires se voient, de loin en loin, des cellules plus volumineuses, polygonales ou vaguement étoilées, à cytoplasme granuleux et à noyau arrondi, ce sont les cellules de KUPFFER. Ce sont elles qui constituent l'élément réticulo-endothélial du foie et qui tiennent, après la rate, une place prépondérante dans l'ensemble du système.

C'est dans les cellules de KUPFFER que se trouve localisé le thorium.

Les espaces laissés entre les capillaires radiés sont occupés par les files de cellules hépatiques qui constituent les travées de Remak. Ces cellules ont un ou plusieurs noyaux, leur cytoplasme est très vacuolaire, et diverses techniques y mettent en évidence le glycogène, des substances grasses, des pigments. En ce qui nous concerne, c'est à l'intérieur de la cellule hépatique que nous avons mis en évidence le

fer par la réaction de Perls au ferrocyanure : le fer est fixé dans le cytoplasme de ces cellules sous forme de fines granulations. Contrairement à ce qui se passe dans la rate, la répartition du fer dans le foie ne s'effectue pas dans les mêmes territoires que celle des substances injectées à l'animal.

Le poumon. — La question s'est posée de savoir si l'épithélium qui revêt les alvéoles pulmonaires peut être rattaché au système réticulo-endothélial. Certains auteurs ont considéré comme mésenchymateux les phagocytes que l'on observe dans ses alvéoles, sous le nom de cellules à poussières ; POLICARD s'est même demandé si tout le revêtement alvéolaire n'appartenait pas en réalité au mésenchyme et s'il n'y avait pas lieu, en raison de ses propriétés, de le rattacher au système réticulo-endothélial.

La question doit être encore réservée.

La nature des cellules alvéolaires douées de propriétés phagocytaires si nettes est encore très controversée.

Cependant, ce revêtement est, pour la plupart des auteurs d'origine nettement épithéliale ; il y aurait donc là, pour définir les cellules qui en dérivent, l'absence d'un caractère, la genèse mésenchymateuse, qui est cependant l'une des identités indispensables du système réticulo-endothélial.

Pour notre part, nous constatons que le thorium se localise en quantité importante dans les cellules pulmonaires. Il semble donc, d'après nos expériences, que la fixation du thorium par les poumons ne soit pas négligeable. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette importante question à propos des phosphates de thorium.

Rein. — Le rein, de par ses fonctions d'excrétion, est le lieu de passage de nombreux sels métalliques. Il en est ainsi pour le thorium, mais il ne s'y accumule pas.

Ganglions lymphatiques. — Ils constituent, après la rate, les organes les plus importants du système réticulo-endothélial, et forment sur le réseau créé par celui-ci, une série de relais disséminés dans tout l'organisme.

Le tissu lymphoïde est formé, dans la zone corticale par les follicules, dans la zone médullaire par les cordons.

Follicules, cordons et vaisseaux « habitent » un stroma conjonctif dont les cellules, de nature réticulo-endothéliale, sont des éléments phagocytaires au premier chef. C'est dans ces cellules que nous retrouvons les dépôts de thorium. Les follicules eux-mêmes n'en renferment pas.



CHAPITRE IV

Action expérimentale et localisations du thorium dans les organes et tissus sains des animaux après injections de phosphate neutre et de phosphate monoacide de thorium

H. DORLENCOURT a pu mettre en évidence l'action spécifique exercée par les sels de thorium sur le métabolisme du phosphore, et en particulier sur les phénomènes de fixation de ce métalloïde au niveau du tissu osseux en croissance. Il a constaté que l'administration de ces sels, sans déterminer aucune lésion de rachitisme, ni d'ostéoporose, provoque chez l'animal une diminution notable du taux du phosphore dans les os, sans variation de la teneur en calcium, et cela, quelle que soit la dose de thorium reçue par l'animal. Le taux de cette diminution est sensiblement proportionnel à la dose totale de thorium ingérée, que celle-ci ait été prise en dix jours ou en un temps plus long (30 jours). Dans certains cas, la diminution du phosphore a pu être de plus de 30 % par rapport aux quantités contenues dans l'os normal.

D'après DORLENCOURT, l'action du thorium sur la nutrition osseuse est rapide, elle est décelable après quelques jours seulement d'ingestion. Le taux du calcium dans les os des mêmes animaux a toujours été trouvé sensiblement normal. Cette dissociation dans les phénomènes de fixation du phosphore et du calcium sous l'influence du thorium, est particulièrement intéressante, car on sait qu'à l'état normal, il existe un parallélisme assez étroit entre ces deux processus. L'action dystrophiante du thorium

semble donc s'exercer de façon spécifique à l'égard du phosphore minéral. Il est également intéressant de remarquer que le thorium, capable de diminuer dans des proportions notables le taux du phosphore minéral osseux, exerce cette action sans toutefois déterminer des modifications morphogénétiques.

Tenant compte des observations expérimentales de DORLENCOURT, nous avons pensé que dans certains cas il pourrait y avoir intérêt à administrer le thorium sous forme de phosphate. Cependant notre but n'a pas été de reprendre les expériences de DORLENCOURT dans le sens où il les a lui-même exécutées, en remplaçant la solution d'acétate de thorium qu'il employait par une suspension de phosphate de thorium, mais seulement d'expérimenter ce dernier produit au point de vue de sa toxicité et de ses localisations, en vue d'une application éventuelle de ce produit, plus tard, en thérapeutique. Nous avons réservé pour des travaux ultérieurs l'étude des effets du phosphate de thorium sur le système osseux, comparativement aux effets des sels solubles et, en particulier, de l'acétate.

Il est à remarquer que les traités de thérapeutique et de pharmacie chimique ne mentionnent pas les phosphates de thorium. Ces composés n'ont jamais fait l'objet d'essais pharmacodynamiques. Ceci tient, sans doute, au fait que le phosphate de thorium n'existe pas dans le commerce. La lecture des traités de chimie les plus modernes, où l'esprit critique le meilleur a présidé au choix des espèces chimiques décrites, nous indique que ces corps n'ont jamais été préparés dans un état suffisant de pureté. Certains chimistes, comme VOLCK, doutent même de l'existence du phosphate trithorique.

Nous avons dû par conséquent nous attacher, au préalable, à la préparation même des phosphates de thorium.

Orthophosphate neutre

BERZELIUS a signalé sa formation quand on ajoute un phosphate alcalin à une solution d'un sel de thorium. Mais il n'a donné que peu de renseignements sur le corps. On lit dans la deuxième édition française de son *Traité de Chimie* : « insoluble dans un excès d'acide phosphorique ; on l'obtient sous forme d'un précipité blanc floconneux difficile à fondre au chalumeau ».

CLÈVE obtient un précipité volumineux par double décomposition entre le nitrate de thorium et le phosphate disodique : il lui attribue la formule $(\text{PO}_4)^4 \text{Th}^3, 4 \text{OH}^3$.

Plus tard, VOLCK relève des imperfections dans les résultats des diverses analyses de CLÈVE, critique ses techniques analytiques et reprend ses expériences. En ce qui concerne la préparation des phosphates neutres, VOLCK pense que les produits obtenus ne contiennent pas uniquement de la thorine, de l'acide phosphorique et de l'eau. La somme de ces constituants est, d'après lui, toujours inférieure à 100 p. 100. Malgré les lavages à l'eau chaude, jusqu'à ce que le filtrat ne contienne plus de phosphate de soude, l'analyse révèle la présence de quantités variables de sodium. Se basant sur ces considérations, et aussi sur le fait que l'analyse du produit de CLÈVE n'a pas donné à cet auteur des résultats rigoureusement exacts, VOLCK conclut : « Il est probable qu'on n'a pu obtenir aucun phosphate neutre de thorium ».

L'incertitude qui règne ainsi sur la constitution véritable de ce phosphate résulte des contradictions que l'on relève dans les résultats obtenus par des procédés apparemment comparables. Ces contradictions pouvant s'expliquer par le fait que la plupart des auteurs n'ont pas cru devoir préciser les conditions de leurs expériences, ni les proportions exac-

tes des constituants, nos premiers essais ont consisté à appliquer, dans des conditions bien définies, les méthodes utilisées déjà par les différents auteurs. Il nous a paru indispensable de vérifier, auparavant, la pureté des produits employés, et de décrire avec soin les conditions expérimentales de nos préparations, ainsi que les méthodes d'analyse des composés obtenus.

Nous avons eu recours, par la suite, à des constituants différents de ceux qu'ont utilisés les premiers chercheurs, et nous avons ainsi été amené à mettre au point des modes opératoires nouveaux qui, applicables à la préparation des orthophosphates neutre et monoacide, conduisent, dans tous les cas, à des sels parfaitement purs.

Examen des produits utilisés

ACIDE PHOSPHORIQUE ET PHOSPHATE DISODIQUE

Nous avons utilisé de l'acide phosphorique sirupeux, de densité 1,70, renfermant 60 % d'anhydrique phosphorique. L'absence des impuretés susceptibles d'être rencontrées dans le produit a été contrôlée par les différents essais décrits à la *Pharmacopée Française* de 1937 (Recherche de l'arsenic, de l'acide phosphoreux, du phosphate de calcium, etc...)

La pureté du phosphate disodique a été également contrôlée par les différents essais du Codex.

NITRATE DE THORIUM

C'est le sel que nous avons le plus utilisé. Le nitrate livré par le commerce est dissous dans l'eau et soumis à

des cristallisations successives. Les cristaux déposés après concentration convenable des eaux mères, et après évaporation à froid sur l'acide sulfurique, sont ensuite analysés dans les conditions précédemment décrites.

OXYDE DE THORIUM HYDRATE

La thorine hydratée, $(OH)^4 Th$, a été obtenue par action de l'ammoniaque sur le nitrate de thorium précédemment étudié et purifié. Il convient de conduire le lavage aussi rapidement que possible, car un contact prolongé avec de l'eau très peu chargée d'électrolyte transforme la thorine en une suspension colloïdale. L'hydrate a été essoré et séché au vide sulfurique.

L'essai principal qui en a été fait consistait surtout en une calcination au rouge blanc qui permettait, d'une part de déterminer la teneur en eau, et, d'autre part, de vérifier que la poudre était parfaitement blanche. Nous avons également vérifié l'absence de toute trace de cérium par l'action de l'eau oxygénée sur l'hydrate.

Préparation de l'orthophosphate neutre

Nos méthodes ont été les suivantes :

1° Double décomposition entre le phosphate disodique et l'azotate de thorium.

2° Action d'une solution d'acide phosphorique sur des solutions d'azotate de thorium.

I. MÉTHODE DE DOUBLE DÉCOMPOSITION

a) *Phosphate disodique et nitrate de thorium à froid.* — C'est la reprise des travaux de BERZELIUS et de CLÈVE. Nous avons opéré à 25°. 250 cm³ d'eau tenant en dissolution 33 g. 8 de phosphate disodique à 12 molécules d'eau sont ajoutés goutte à goutte, et en agitant, à 120 cm³ d'une solution de nitrate de thorium d'un titre correspondant à 198 g. de O² Th par litre, amenés à 200 cm³ par addition d'eau bouillie. L'excès de nitrate de thorium utilisé est de 17 %.

Le précipité qui se forme s'agglomère peu à peu en une masse gélatineuse translucide. Le récipient qui le renferme est laissé dans le thermostat réglé à 25° pendant huit jours.

Les précipités de phosphate de thorium étant gélatineux ou visqueux, leur séparation et leur lavage par les méthodes usuelles sont très pénibles et même pratiquement impossibles. La centrifugation à grande vitesse permet d'arriver à des produits bien définis. Les lavages doivent être faits aussi rapidement que possible, sinon une partie du phosphate passe à l'état de solution colloïdale.

Le produit, lavé et centrifugé, est alors étalé en couches minces entre deux linges de fil, placés eux-mêmes entre deux couches épaisses de buvard. Le tout est comprimé pendant plusieurs heures en ayant soin de renouveler de temps en temps le buvard.

L'essorage terminé, nous séchons le produit au vide sulfurique. Il est ensuite pulvérisé. Comme il arrive fréquemment que les précipités, surtout lorsqu'ils sont colloïdaux, adsorbent énergiquement les sels dissous qui se trouvent à leur contact et peuvent les retenir en partie, malgré les lavages répétés, la poudre blanche précédemment obtenue,

est encore lavée par décantation avec de l'eau bouillante, le lavage étant contrôlé par voie chimique.

Le produit lavé est à nouveau essoré, séché sous vide et calciné également dans le vide à 850° , afin d'obtenir un sel anhydre.

Chauffage du phosphate dans le vide. — L'appareil utilisé comprend essentiellement un tube de silice de 25 cm de longueur et de 2 cm de diamètre, fermé à une extrémité, et muni à l'autre extrémité d'un rodage. il est en communication avec une trompe à mercure du type de SCHLÆSING. Un tube manométrique, juxtaposé à un tube barométrique, est en dérivation sur l'appareil.

La nacelle de platine, dans laquelle on a pesé exactement 500 mg de phosphate de thorium, est placée dans le tube de silice de manière à être située dans la zone de chauffe homogène d'un four électrique tubulaire, à résistance de nichrome, dont la température est donnée à chaque instant au moyen d'un couple thermoélectrique platine — platine rhodié.

Le vide étant effectué dans l'appareil, on a procédé à des chauffes par paliers d'une heure, de 100° en 100° jusqu'à 800° , puis entre 800° et 850° .

b) *Phosphate disodique et nitrate de thorium à chaud.* — Le mode opératoire ne diffère du précédent que par le fait que la double décomposition s'effectue en mélangeant les deux solutions préalablement portées à 80° , et en les maintenant au thermostat à cette température jusqu'à établissement de l'équilibre.

Les produits ont également été calcinés dans le vide à 850° .

Voici les résultats obtenus :

TABLEAU

	Théorie	Essais à froid		Essais à chaud	
		I	II	III	IV
$P^2 O^5$	26,39	26,18	26,51	26,26	26,50
$O^2 Th$	73,60	73,82	73,16	73,55	73,40
$\frac{O^2 Th}{P^2 O^5}$	2,78	2,82	2,76	2,80	2,77

Ces résultats permettent de conclure à l'existence d'un phosphate trithorique pur anhydre, non préparé jusqu'ici.

**Préparation du phosphate neutre
par action de l'acide phosphorique sur des solutions
de nitrate de thorium**

Pour éviter l'entrée en combinaison d'alcali, lors de la précipitation du phosphate de thorium, nous avons traité des solutions de nitrate de thorium, non par un phosphate alcalin, mais par l'acide orthophosphorique exempt de toute impureté.

ACTION DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE
SUR LE NITRATE DE THORIUM A FROID

20 cm³ d'acide phosphorique à 150 gr. d'anhydride phosphorique par litre sont ajoutés peu à peu, et en agitant, à

170 cm³ d'une solution de nitrate de thorium à 174 gr. par litre. Le rapport $\frac{\text{O}^2 \text{ Th}}{\text{P}^2 \text{ O}^3}$ du mélange des constituants est égal à 9,86 ; il est très supérieur au chiffre 2,79 correspondant au corps (PO⁴)⁴ Th³. Nous opérons, en effet, en présence d'un grand excès de thorine.

Le précipité qui se forme s'agglomère rapidement en un précipité gélatineux blanc plus ou moins compact. Il est laissé plusieurs jours au repos à la température de 20°.

Ce précipité est aussi difficile à filtrer et à laver que les précédents. Il est impossible, sur filtre d'Iéna, de le débarrasser complètement de l'eau-mère. Aussi les opérations de lavage et d'essorage ont-elles été les mêmes que pour le corps précédemment étudié. Le phosphate a été séché sous vide sulfurique, puis calciné dans le vide à 850°.

ACIDE PHOSPHORIQUE ET NITRATE DE THORIUM A CHAUD

La mode opératoire ne diffère du précédent que par le fait que la réaction s'effectue en mélangeant les deux solutions préalablement portées à 80°, et en les maintenant à cette température jusqu'à établissement de l'équilibre.

RÉSULTATS

L'analyse des produits obtenus, à froid comme à chaud, nous a montré qu'il s'agissait encore ici du phosphate tri-thorique pur.

Remarque. — Il n'est pas indifférent de verser l'acide phosphorique dans la solution de nitrate ou de faire l'in-

verse. Les préparations pour lesquelles le nitrate a été versé dans l'acide, toutes choses égales d'ailleurs, ont donné des précipités pour lesquels les rapports $\frac{O^3 \text{ Th}}{P^2 O^3}$, bien que voisins de 2,79, sont toujours un peu inférieurs : $r = 2,58$ par exemple. C'est que le précipité renferme vraisemblablement, dans ces conditions, une certaine proportion de phosphate monoacide ($r = 1,84$).

PROPRIÉTÉS DU PHOSPHATE NEUTRE

Le phosphate neutre de thorium que nous avons obtenu dans nos diverses préparations, se présente, après trituration au mortier, sous forme d'une poudre blanche. Après dessiccation au vide sulfurique, mais avant sa calcination à 850° , il est microcristallin. On reconnaît, en l'examinant au microscope polarisant, que ces microcristaux agissent sur la lumière polarisée. Il est soluble dans les acides forts concentrés : acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, phosphorique, insoluble dans l'acide fluorhydrique, dans les acides minéraux dilués, dans les acides acétique, citrique, tartrique, soluble dans les carbonates alcalins et dans des solutions concentrées de nitrate ou de chlorure de thorium.

L'eau qui accompagne le phosphate neutre avant sa calcination se comporte d'une manière différente que l'eau de cristallisation des sels hydratés. La dessiccation à l'air libre, sur plaque poreuse, conduit à un composé titrant au moins 25 % d'eau, mais ce degré d'hydratation est variable ensuite avec le temps. A 105° il retient 16,5 % d'eau, ce qui permettrait de le considérer comme un hydrate à $12 OH^2$ de l'orthophosphate trithorique. Cependant la difficulté avec laquelle cette eau est éliminée (une chauffe à 850° dans le

vide est nécessaire pour obtenir un sel anhydre) laisse supposer qu'il s'agit là, en partie au moins, d'eau de constitution, et que le sel ainsi préparé par voie humide a une nature complexe. Le composé résultant de la chauffe dans le vide à 850° est une poudre blanche, insoluble dans les acides et dans les solutions d'azotate et de chlorure de thorium. Les analyses effectuées sur ce produit montrent qu'il correspond à l'orthophosphate trithorique $(\text{PO}^4)^4 \text{Th}^3$.

Phosphate neutre à quatre molécules d'eau $(\text{PO}^4)^4 \text{Th}^3, 4\text{OH}^2$.
— C'est la formule que donne CLÈVE sans l'accompagner de précisions sur les traitements subis par le corps avant l'analyse. Nous avons cherché dans quelles conditions pouvait être obtenu ce composé. Or, l'étude méthodique de la perte en eau au cours de chauffages par paliers successifs, nous a montré qu'une chauffe à 700° , dans un creuset de platine, soit au moufle, soit sur un bec Mecker, laissait encore une proportion d'eau de 6 %. Une chauffe à 650° dans le vide laisse la même teneur en eau. Ce pourcentage en eau correspond à l'hydrate à quatre molécules OH^2 . CLÈVE aurait donc analysé le corps après calcination. Ce qui tend, d'autre part, à le montrer, c'est que CLÈVE présente (et les traités récents le font encore) le phosphate neutre de thorium comme insoluble dans l'acide phosphorique. Or l'expérience nous a montré que ce phosphate séché à la température ordinaire, soit à l'air libre, soit au vide sulfurique, ainsi que le produit séché à l'étuve à 105° , sont parfaitement solubles à chaud dans cet acide, tandis que le phosphate calciné à 700° ne l'est plus ; il ne l'est d'ailleurs pas davantage dans les autres acides et, pour l'analyse, nous avons eu recours à la fusion dans le carbonate de soude sec. Le phosphate calciné perd aussi la propriété de se dissoudre dans les solutions de nitrate et de chlorure de thorium.

Voici les résultats de nos analyses sur des échantillons

chauffés à 700° à l'air libre, ou à 650° dans le vide, jusqu'à poids constant.

TABLEAU

Poids de sub- stance	P ² O ⁵		O ² Th		OH ²		<i>r</i>
	Poids	p. 100	Poids	p. 100	Poids	p. 100	
69,5	17,2	24,73	48	69,07	4 30	6,20	2,79
82,7	20,51	24,80	57,12	69,09	5,07	6,13	2,78

Le corps étudié après calcination à 700° correspond bien à la formule (PO⁴)⁴ Th³, 4OH² = 1148,36.

Méthodes analytiques

Les déterminations analytiques de l'anhydride phosphorique et de la thorine, dans les divers phosphates de thorium préparés au cours de ce travail, a été effectuée par les méthodes suivantes :

Thorine. — Pour analyser le phosphate pyrogéné, qui est insoluble dans l'eau et dans les acides, une prise d'essai de 200 mg. environ est attaquée longuement par le carbonate de sodium sec fondu, dans un creuset de platine. Après refroidissement, on traite la masse par l'eau chaude qui laisse insoluble la thorine et donne une liqueur contenant tout l'acide phosphorique. La thorine est lavée, séchée et pesée.

Anhydride phosphorique. — Après neutralisation de la

liqueur par l'acide azotique, l'acide phosphorique est dosé par la méthode suivante :

Dans un bécher de 500 cm³, le volume du filtrat est porté à 100 cm³ et additionné de 30 cm³ d'acide nitrique et de 20 cm³ d'ammoniaque. Après chauffage à l'ébullition, on verse goutte-à-goutte, dans le liquide presque bouillant, 15 cm³ d'une solution de molybdate d'ammonium à 150 gr. par litre, que l'on évite de faire couler le long des parois du vase, tandis que le liquide est maintenu en rotation.

Le précipité de phosphomolybdate d'ammonium obtenu est abandonné pendant 20 minutes. Après décantation sur un filtre durci, il est lavé à l'eau distillée jusqu'à ce que les eaux de lavage ne présentent plus de trace de réactifs.

Le précipité et le filtre sont placés dans un vase et additionnés de 50 cm³ de soude N/2 qui dissout le précipité. On ajoute 12,5 cm³ de formol à 40 p. 100, neutralisé à la phénolphtaléine, afin de bloquer l'ammonium à l'état d'hexaméthylène-tétramine.

L'excès de soude N/2 est titré avec une solution d'acide chlorhydrique N/2.

Si nous avons versé n cm³ d'acide chlorhydrique N/2, le poids, en grammes de P^2O^5 , contenu dans la prise d'essai, est donné par la relation :

$$P^2O^5 = (50 - n) \times 0,0013662 \text{ grammes.}$$

Préparation de l'orthophosphate monoacide de thorium



Les travaux qui se rapportent à ce composé sont anciens et rares.

C'est CLÈVE qui le signale le premier en 1874, en lui

attribuant la constitution $(\text{PO}^3\text{H})^2\text{Th}, \text{OH}^2$. Plus tard, VOLCK critique les résultats analytiques de CLÈVE et reprend ses travaux. Il admet cependant l'existence du phosphate monoacide.

Ces deux auteurs ont fait agir l'acide phosphorique sur une solution de chlorure de thorium. Mais leurs mémoires respectifs ne précisent pas le mode opératoire.

Il importait donc de reprendre la préparation de ce corps, tant en raison des critiques de VOLCK à l'égard de CLÈVE, que des imprécisions de VOLCK lui-même. Il était intéressant aussi d'essayer d'obtenir le phosphate monoacide par des méthodes différentes de celle des premiers auteurs. Nous avons donc étudié, à ce point de vue, l'action de l'acide phosphorique :

- 1° sur le nitrate de thorium ;
- 2° sur le chlorure de thorium ;
- 3° sur la thorine hydratée.

I. ACTION DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE SUR LE NITRATE DE THORIUM

40 cm³ d'une solution de nitrate de thorium à 53 gr. O² Th par litre sont traités, à la température ordinaire, par 10 cm³ d'une solution d'acide phosphorique à 75 gr. P² O⁵ par litre ($r = 2,82$).

On agite. Il se forme un précipité gélatineux qui est abandonné au repos pendant quelques jours, puis soigneusement lavé, essoré et séché à l'étuve à 105°.

La préparation a été faite aussi à chaud, en mélangeant les constituants à la température de 80°, et en les maintenant

au thermostat, à cette température, pendant plusieurs jours, jusqu'à établissement de l'équilibre.

Le corps obtenu se présente, après trituration au mortier, sous forme d'une poudre blanche que l'on analyse après un nouveau passage à l'étuve à 105°.

Résultats :

TABLEAU

	Mélanges initiaux $r = \frac{\text{O}^2\text{Th}}{\text{P}^2\text{O}^5}$	O ² Th p. 100	Moyenne p. 100	P ² O ⁵ p. 100	Moyenne p. 100	OH ² p. 100	Moyenne p. 100	$r = \frac{\text{O}^2\text{Th}}{\text{P}^2\text{O}^5}$	r Moyenne
1 —	2,78	55,90		30,30		13,80		1,84	
2 —	2,82	55,55	55,45	30,17	29,91	14,28	14,63	1,84	1,85
3 —	3,05	54,92		29,27		15,81		1,87	
Calculé pour (PO ⁴ H) ² Th, 3OH ²			55,23		29,70		15,06	1,85	

Le précipité formé dans les conditions de nos expériences renferme bien un groupement P² O⁵ pour un groupement O² Th, et correspond au phosphate monoacide (PO⁴ H)² Th, 3 OH².

II. ACTION DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE SUR LE CHLORURE DE THORIUM

40 cm³ d'une solution de Cl⁴ Th à 53 gr. O² Th par litre sont traités à la température ordinaire, par 10 cm³ d'une solution d'acide phosphorique à 75 gr. P² O⁵ par litre, de sorte que le rapport $\frac{\text{O}^2\text{Th}}{\text{P}^2\text{O}^5} = 2,82$ soit supérieur, pour les

constituants, au rapport $\frac{O^2 \text{ Th}}{P^2 O^5} = 1,84$ qui correspond au phosphate monoacide proprement dit.

Il se forme un précipité volumineux qui se prend rapidement en masse demi-dure translucide. Au lavage, l'aspect ne change pas ; il faut diviser le produit pour rendre le lavage efficace.

On sèche à 105° : la masse devient blanche. Après pulvérisation, on la lave encore jusqu'à disparition de toute trace de $P^2 O^5$ et de Cl dans les eaux de lavage. On sèche à 100° jusqu'à poids constant.

Les résultats des analyses pratiquées sur les précipités ainsi recueillis et traités nous ont montré qu'ils correspondent au phosphate monoacide $(PO^4 H, ^2 \text{ Th}, 3 OH^2)$.

III. ACTION DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE

SUR LA THORINE HYDRATÉE

$(OH)^4 \text{ Th}$.

C'est une méthode que les divers auteurs n'ont jamais employée pour préparer le phosphate de thorium.

De la thorine hydratée a été dissoute à chaud dans de l'acide phosphorique concentré de densité 1,70 (83 % $PO^4 H^3$ soit 60 % $P^2 O^5$).

Nous avons constaté que l'on peut dissoudre jusqu'à 3 gr. 900 de thorine hydratée dans 10 gr. de l'acide phosphorique employé. La solution est incolore et sirupeuse.

En laissant pendant un temps très long cette solution au repos, nous n'avons jamais pu voir apparaître de dépôt de phosphate.

Les phosphates de thorium ne précipitent pas dans les

milieux acides concentrés, contrairement à ce qui se produit pour les phosphates de certains autres métaux de la 4^e colonne de la classification de MENDELEEF, notamment pour le phosphate de zirconium, et surtout pour le phosphate de celtium.

Si l'on chauffe, le produit sirupeux se prend en une masse compacte, vitreuse, très hygroscopique, très difficile à manipuler.

En vue de l'obtention du phosphate monoacide, une quantité de 1 gr. 100 de thorine hydratée (correspondant à 0 gr. 94 de thorine anhydre) a été dissoute dans 10 gr. d'acide phosphorique de densité 1,70, équivalant à 6 gr. de $P^2 O^5$.

On laisse refroidir. Pour obtenir le précipité de phosphate il suffit d'ajouter de l'eau à la solution sirupeuse et d'agiter le mélange. On obtient ici un précipité blanc qui a été lavé à l'eau distillée jusqu'à disparition de l'ion $P^2 O^5$ des eaux de lavage. Le précipité a été rassemblé et filtré sans difficulté, puis séché à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant, et analysé.

Ici encore les résultats de l'analyse montrent qu'il s'agit bien du phosphate monacide trihydraté.

PROPRIÉTÉS DU PHOSPHATE MONOACIDE

Ce corps se présente, après trituration au mortier, sous forme d'une poudre blanche. Un examen au microscope polarisant montre qu'il est microcristallin et que les microcristaux agissent sur la lumière polarisée.

Ce sel est insoluble dans l'eau, soluble dans les acides forts concentrés, acides sulfurique, chlorhydrique, azotique, phosphorique, insoluble dans l'acide fluorhydrique, dans

les acides acétique, citrique, tartrique, soluble dans les carbonates alcalins et dans les solutions concentrées de nitrate et de chlorure de thorium.

Par calcination au rouge nous avons pu le transformer en pyrophosphate de thorium $P^2 O^7 Th$.

ANALYSE DU PHOSPHATE MONOACIDE

Une prise d'essai de 200 mg environ est dissoute dans 4 cm³ d'acide nitrique pur. La solution est additionnée de 30 cm³ d'eau distillée. On chauffe à l'ébullition et on verse peu à peu, en agitant, une solution d'acide oxalique d'un titre voisin de la normalité, jusqu'à précipitation totale du thorium sous forme d'oxalate. Le précipité est abandonné pendant deux heures. Après filtration, il est lavé, séché, et enfin calciné. On obtient ainsi le poids de $O^2 Th$.

Le filtrat, additionné des eaux de lavage, sert à doser $P^2 O^5$ suivant la méthode exposée plus haut.



Préparation des animaux d'expériences

Prélèvement et fixation des pièces

Les animaux d'expériences ont encore été placés dans les meilleures conditions eutrophiques possibles ; ils ont reçu un régime normal exempt de toute carence. Nous leur avons administré tous les jours, pendant des périodes allant de un mois à trois mois, une injection quotidienne, sous-cutanée, de 1 cm³ d'une suspension de phosphate neutre de thorium telle que un cm³ correspondait à 0^{mg} 1 de métal. Un autre lot d'animaux recevait, dans les mêmes conditions, des injections quotidiennes d'une suspension de phosphate monoacide de thorium.

Nous n'avons observé, comme dans le cas du nitrate, aucune réaction locale. Les injections étaient bien tolérées. Les animaux ont continué à s'alimenter normalement et, dans la plupart des cas, nous avons noté une augmentation de poids.

Les coupes histologiques ont été étudiées dans les mêmes conditions que celles provenant des animaux injectés au nitrate de thorium.



Résultats

EXAMEN DES ORGANES

L'intoxication aiguë par la thorine se traduit par des hépatites diffuses, avec atrophie des cellules hépatiques, décrites par HUGUENIN, NEMOURS et ALBOT (1931), et par de la péricholangite.

L'intoxication chronique par le nitrate de thorium produit, pour ADAMI, une dégénérescence graisseuse du foie et des lésions tubulaires rénales.

Avec les phosphates de thorium, et aux doses employées par nous, nous n'avons pas observé de lésions profondes des divers parenchymes, ce qui nous fait supposer que, malgré l'accumulation du thorium en divers points de l'organisme, le phosphate de ce métal ne se comporte pas, dans les cas présents, comme un toxique.

Il est à noter, d'autre part, qu'aucune différence ne se manifeste entre l'action du phosphate neutre et l'action du phosphate monoacide.

LOCALISATIONS HISTOLOGIQUES

Comme dans le cas du nitrate, nous avons fait quelques essais expérimentaux pour nous rendre compte du rôle que peut jouer le système réticulo-endothélial dans la localisation du thorium dans l'organisme. Nous avons ensuite examiné divers organes excréteurs.

On observe des granulations dans les endothéliums de certains capillaires sanguins ou lymphatiques.

Au niveau de la rate, les corpuscules de Malpighi ne présentent pas de dépôts, ainsi que les cavités des sinus. Ces dépôts, par contre, sont abondants au niveau des éléments endothéliaux des sinus et des cellules réticulaires des cordons de Billroth. Les localisations des composés thoriques insolubles sont donc les mêmes que celles du thorium administré sous forme soluble.

De même dans les ganglions lymphatiques, on constate la localisation de granulations au niveau des sinus, particulièrement du sinus périphérique, tandis que les follicules lymphoïdes, tout comme les corpuscules de Malpighi de la rate, ne renferment jamais de granulations.

Dans le foie, c'est dans les cellules de Kuppfer que l'on observe les dépôts de thorium. Nous n'en avons pas trouvé dans les cellules hépatiques. A noter, fait curieux, que nous avons observé, surtout au niveau du foie, des mitoses assez nombreuses, ce qui peut faire supposer que les sels de thorium possèdent un pouvoir mitogénétique qu'il nous paraîtra intéressant de préciser dans des recherches ultérieures.

Dans le poumon, nous avons observé une congestion assez marquée, semblant correspondre, il est vrai, au mode de sacrifice. Au niveau des parois alvéolaires, et plus particulièrement dans le cytoplasme des petites cellules nucléées, nous avons observé avec J. TURCHINI (*Bull. Acad. Sc. et lettres de Montpellier*), de très nombreuses granulations. La présence de ces granulations dans les petites cellules nucléées ne doit pas nous surprendre. On sait, en effet, que c'est à leur niveau, et au niveau des cellules à poussières qui en dérivent, qu'on rencontre le fer provenant du métabolisme général ou d'ailleurs, ainsi que la graisse et bien d'autres substances. Ces cellules, qui possèdent au plus haut point des propriétés de fixation et de floculation, ont donc, comme le pensent de nombreux biologistes, les attributs des histiocytes.

Nous avons retrouvé également les mêmes granulations, et en assez grand nombre, dans les histiocytes qui entourent les ramifications bronchiques.

Ces granulations ressemblent, par leur teinte et par leur aspect, aux grains de précipité de phosphate de thorium en suspension dans le liquide injecté, et examinés au microscope au même grossissement.

Ce caractère, joint à la grande opacité historadiographique des grains, nous fait penser que, là comme ailleurs, ils représentent bien des granulations thoriques.

Car une autre hypothèse, peu vraisemblable il est vrai, aurait pu être faite. On aurait pu supposer que les sels de thorium provoqueraient des lésions au niveau d'autres organes, le foie ou la rate, par exemple, et que des produits de désintégration, hématiques ou autres, pigmentaires ou ferrugineux, libérés au niveau de ces organes, et passant dans la circulation générale, seraient alors repris par les éléments endothéliaux ou phagocytaires. Dans ce cas, les sels de thorium augmenteraient d'une façon indirecte l'importance de l'athrocytose dans les cellules où elle s'observe, sans toutefois constituer les grains eux-mêmes.

Nous venons de dire qu'une semblable hypothèse est peu vraisemblable du fait même de l'opacité historadiographique des grains observés et aussi, à défaut, pour le moment, d'une réaction histochimique directe vraiment spécifique du thorium, du fait de l'absence de toute lésion organique expliquant la formation de produits de désintégration susceptibles d'être athrocytès ; du fait, enfin, que quelques réactions histochimiques, comme celles du fer, demeurent négatives avec les grains.

Au niveau du rein, qui élimine le thorium, il ne paraît pas, tout comme pour le nitrate, y avoir floculation de grains thoriques.

CONCLUSIONS

Afin d'employer des corps chimiques bien définis et purs, nous avons, d'une part, purifié et analysé le nitrate de thorium fourni par le commerce.

Nous avons, d'autre part, préparé le phosphate neutre et le phosphate monoacide de thorium, en montrant que l'on peut obtenir, dans des conditions bien déterminées, le phosphate neutre, pur, anhydre $(\text{PO}_4)^4 \text{Th}^3$, non préparé jusqu'ici.

Au point de vue de l'action expérimentale de ces sels, l'examen histologique des organes post-mortem montre, aux doses employées, peu de modifications ; ces sels paraissent être bien supportés, et nous avons même noté une augmentation de poids chez les animaux traités.

Au point de vue des localisations histologiques, le thorium se localise au niveau des éléments du système réticulo-endothélial :

dans la rate, ce sont les éléments endothéliaux des sinus et les cellules réticulaires des cordons de Billroth qui retiennent le métal ;

dans les ganglions lymphatiques, le thorium se trouve dans les cellules réticulo-endothéliales du stroma conjonctif ;

dans le foie, ce sont les cellules de Kuppfer qui présentent des dépôts ; de plus, notre attention a été attirée par des mitoses assez nombreuses dans cet organe ;

le poumon prend une part très active à la fixation du thorium ;

le rein élimine également une part du métal injecté, sans qu'il paraisse y avoir fixation de granulations, dans cet organe.

BIBLIOGRAPHIE

Partie générale

- ADAMI E. — Recherches expérimentales sur l'action pharmacologique du nitrate de thorium administré à très faible dose. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, T. 11, pp. 15-16, 1936.
- AUBERTIN. — Traitement du rhumatisme chronique par le thorium X. Action sur le sang. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 7 avril 1922.
- AVERSENQ, JALOUSTRE et MAURIN. — Sur quelques actions du thorium X. *C. R. Acad. des Sciences*, T. 180, p. 193, 1923.
- BERZÉLIUS. — Untersuchung eines neuen Minerals und einer darin enthaltenen zuvor unbekannten Erde. *Poggendorff's Annalen der Physik und Chemie*. Band 16, p. 383, 1829.
- BERZÉLIUS. — Traité de Chimie, 2^e édit. franç., 1847.
- CASTEL P. — Sur le phosphate trithorique. *C. R. Acad. des Sciences*, T. 209, p. 519, 1939.
- CLÈVE. — Sur les combinaisons du thorium. *Bull. Soc. chim.* T. 21, p. 113, 1874.
- DORLENCOURT H. — Action du thorium sur la fixation du phosphore minéral dans l'organisme. *C. R. Soc. de Biol.*, T. 97, p. 1282, 1927.
- EGGERTZ. — *Ann. Ch. Ph.* T. 5, p. 5, 1817.
- ERICKSEN G. et RIGLER G. — Roentgen visualization of liver and spleen with thorium dioxyde sol. *J. Am. Med. Assoc.* Vol. 100, p. 1758, 1933.
- FOURCADE et JALOUSTRE. — Les indications générales de la radioactivité en médecine interne. *Sciences Médicales*, 15 septembre 1922.

- GÉRARD M. J. — Effets des injections de dioxyde de thorium sur les épreuves d'hyperglycémie et de galactosurie provoquées. *C. R. Soc. de Biol.* T. 111, p. 227, 1937.
- HUGUENIN R., NEMOURS A et ALBOT G. — Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. *C. R. Soc. de Biol.* T. 108, pp. 879-881, 1931.
- LAMBIN P. — Effets tardifs des injections de dioxyde de thorium. *C. R. Soc. de Biol.* T. 111, p. 225, 1932.
- LAMBIN P. — Influence du dioxyde de thorium colloïdal (thorotrast) sur la formule sanguine. *C. R. Soc. de Biol.* T. 108, pp. 264-266, 1931.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de pharmacie chimique, deuxième édition. Masson, Paris. 1938.
- LEIPERT Th. — Ueber die Verteilung des Thoriums im Organismus nach Injektion von Thorotrast. *Wien. Klin. Wochenschr.* T. 44, pp. 1135-1139, 1931.
- LERI et THOMAS. — Le thorium X dans le traitement des rhumatismes chroniques. *Bull. Méd.* p. 348, 1922.
- LUMIÈRE A. et NOËL R. — Les lésions dues à la sacrifice. *Bull. d'histologie appl.* T. 1, pp. 384-392, 1924.
- PETIT G. — Le mésothorium, ses dérivés et la thérapeutique radioactive. *Presse Médicale*, n° 9, 12 mars 1921.
- ROUSSY G., OBERLING C. et GUÉRIN M. — *Bull. Acad. Méd.* T. 112, p. 809, 1934.
- WEIL P. E. et MENETRIER. — Traitement de l'érythrémie par les injections de thorium X. *Le sang*, 5 mars 1937.
- WEIL P. E., WALL P. et PERLES S. — Les syndromes splénopolyglobuliques. Contribution à l'étude de la maladie de Vaquez et des érythroblastoses. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 mai 1936, *Bull. des Hôp. de Paris*, n° 18, 1936.
- VOLCK. — Sur les combinaisons de la tholine avec l'acide phosphorique et l'acide vanadique. *Zeitschr. für anorg. chem.* T. 6, p. 161, 1894.

Partie Historadiographique

- CASTEL P., LAMARQUE P. et TURCHINI J. — Historadiographie et localisation histologique de substances médicamenteuses ou toxiques à poids atomique élevé. *C. R. de la Soc. de Biol.*, T. 123, pp. 1051-1052, 1936.
- DAUVILLIER A. — Réalisation de la microradiographie intégrale. *C. R. Acad. des Sciences*, T. 190, pp. 1287-1289, 1930.
- LAMARQUE P. — Historadiographie. *C. R. Acad. des Sciences*, T. 202, pp. 684-685, 1936.
- Une nouvelle application des rayons X : l'historadiographie. *Soc. de Radiol. du littoral méditerranéen*, Marseille, T. 24, p. 515, 1936.
 - L'historadiographie. *Arch. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, T. 17, pp. 180-181, 1936.
 - L'historadiographie. Nouvelle technique d'examen des coupes microscopiques. *Presse Médicale*, T. 44, pp. 478-484, 1936.
 - La technique de l'historadiographie. (Application de la radiographie). *Journal de radiologie*, T. 20, pp. 325-330, 1936.
 - L'historadiographie. Technique. *C. R. de l'Ass. des Anat. XXXI^e Réunion, IV^e Congr. féd. intern. d'anat.*, Milan, 6 septembre 1936, pp. 197-206.
 - L'historadiographie dans le cancer. *Communication au 3^e Congrès international de la lutte scientifique contre le cancer*, Bruxelles 26 septembre 1936.
 - Radiosensibilité cellulaire et historadiographie. *3^e Congrès annuel des médecins électroradiologistes de langue française*, 9 octobre 1936.
 - Historadiography. *Radiology*, St Louis (U. S. A.), T. 27, pp. 563-568, novembre 1936.

LAMARQUE P. — Nouvelle application de l'historadiographie par l'utilisation de l'absorption caractéristique. Procédé d'analyse qualitative, *Société de radiologie du littoral méditerranéen*, Marseille, 22 novembre 1936.

— L'historadiographie. Principe. Technique, *Bull. d'Histol. appl.* T. 14, pp. 5-6, 6 fig. 1937.

— Une nouvelle méthode d'utilisation des rayons X : l'historadiographie. *Montpellier Médical*, 3^e série, T. 11, pp. 47-68, 16 fig. 1937.

— Application des rayons X à l'étude des objets microscopiques. Historadiographie et radiomicrophotographie. *Th. Sc. phys.* Montpellier, n° 61, 26 fig., 4 pl. 1937.

LAMARQUE P. et TURCHINI J. — Premiers résultats généraux obtenus par la technique de l'historadiographie. Degré de perméabilité des constituants tissulaires aux rayons X mous de $\lambda = 2,5 \text{ \AA}$. *C. R. de la Soc. de Biol.*, T. 122, pp. 294-295, 1936.

LAMARQUE P. et TURCHINI J. — Historadiographie et historadiogrammes, démonstrations spéciales. *C. R. de l'Ass. des Anat.*, XXXI^e Réunion, IV^e Congr. féd. intern. d'anat., Milan, p. 341, 1936.

LAMARQUE P. et TURCHINI J. — L'historadiografia e le sue principali applicazioni. *Monitore zoologico italiano*, 47, p. 290, 1936.

LAMARQUE P., TURCHINI J. et CASTEL P. — De la localisation de certaines substances médicamenteuses ou toxiques (Bi et As) par la technique de l'historadiographie. *C. R. du 60^e Congrès de l'Ass. franç. pour l'avanc. des sc.* Marseille, pp. 272-273, 1936.

LAMARQUE P., TURCHINI J. et CASTEL P. — Historadiographie et localisations médicamenteuses : détection des sels d'or. *Arch. de la Soc. des sc. méd. et biol. de Montp. et du Languedoc méditer.* T. 18, pp. 27-29, 1 fig. 1936.

- LAMARQUE P. et SIRC R. — De l'importance de la qualité du rayonnement dans l'historadiographie de la peau. *Soc. de radiol. du litt. médit.* T. 24, pp. 597-598, 1936.
- SIRC R. — L'historadiographie. Nouvelle méthode d'investigation histologique. *Thèse de médecine*, Montpellier 1938.
- TURCHINI J. — Teneur en iode et opacité des historadiogrammes du corps thyroïde. *Arch. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditer.* T. 17, pp. 259-260, 1936.
- TURCHINI J. — L'historadiographie. Principales applications histologiques. *C. R. de l'Ass. des Anat.*, XXXI^e Réunion, IV^e Congrès féd. intern. d'anat., Milan, pp. 314-322, 2 fig. 1936.
- Historadiographie et fixations histologiques. *Arch. de la Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditer.* T. 18, pp. 113-115, 1936.
- L'historadiographie. Applications. *Bull. d'Histol. appl.* T. 1, pp. 17-28, 7 fig. 1937.
- De quelques applications de l'historadiographie intéressant plus spécialement les sciences médicales. *Montpellier Médical*, 3^e série, T. 11, pp. 69-76, 3 pl. 1937.
- Contribution à l'étude des imprégnations métalliques par la technique de l'historadiographie. *C. R. de l'Ass. des Anat.* XXXII^e Réunion, Marseille, pp. 429-431, 2 fig. 1937.
- Nouvelles observations historadiographiques. Opacité aux rayons X mous, et densité des constituants tissulaires. *C. R. de l'Ass. des Anat.*, XXXIII^e Réunion, Bâle, 4 fig. 1938.



TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE PREMIER.	
Revue des composés du thorium utilisés en thérapeutique	9
<i>Oxyde de thorium</i>	11
<i>Sulfate de thorium</i>	12
<i>Azotate de thorium</i>	12
<i>Dérivés radioactifs</i>	13
CHAPITRE II.	
Technique suivie pour l'étude des localisations histologiques du nitrate et des phosphates de thorium	19
<i>L'historadiographie</i>	20
CHAPITRE III.	
Action expérimentale et localisations du thorium dans les organes et tissus sains des animaux après injections de nitrate de thorium à faibles doses	25
<i>Purification et analyse du nitrate de thorium</i> ...	26
<i>Préparation des animaux d'expériences</i>	
<i>Prélèvement et fixation des pièces</i>	28
<i>Résultats : Examen des organes</i>	29
<i>Localisations histologiques</i>	30
CHAPITRE IV.	
Action expérimentale et localisations du thorium dans les organes et tissus sains des animaux après injections de phosphate neutre et de phosphate monoacide de thorium	35
<i>Préparation de l'orthophosphate neutre</i>	36
<i>Préparation de l'orthophosphate monoacide de thorium</i>	47
<i>Préparation des animaux d'expériences</i>	
<i>Prélèvement et fixation des pièces</i>	53
<i>Résultats : Examen des organes</i>	54
<i>Localisations histologiques</i>	54
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
